



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR

ZUBIRÁN

**“EXPERIENCIA DE CINCO AÑOS EN EL USO DE RESONANCIA
MAGNETICA DE ESTRÉS CON DOBUTAMINA EN PACIENTES CON
CARDIOPATÍA ISQUEMICA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE
ATENCIÓN”**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. LUIS FERNANDO PÉREZ JACOBO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO



México, DF.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS:

A mi padres, José Luis y Ana María; y a mi hermano Rodrigo, por todo su amor y apoyo incondicional a lo largo de mi vida y por enseñarme a tener confianza en mí.

A Bertha Córdova por su afecto, compañía y apoyo; así como a Andrea Castro por su amistad incondicional, así como al resto de la personas del instituto con quienes he establecido un lazo de compañerismo y amistad a lo largo de la residencia médica.

Al doctor Alfonso Gulias y al doctor Jaime Galindo, por su apoyo y enseñanza durante la realización de esta tesis.

II. ÍNDICE

- I. Portada
- II. Índice
- III. Resumen
- IV. Antecedentes
- V. Objetivos
- VI. Justificación
- VII. Material y métodos
- VIII. Resultados
- IX. Discusión
- X. Conclusiones
- XI. Anexos
- XII. Bibliografía

III. RESUMEN

Antecedentes:

La cardiopatía isquémica constituye un síndrome caracterizado por la disminución del aporte de sangre oxigenada al miocardio debido a afección de una o más arterias coronarias, o de la microcirculación coronaria; desde un punto de vista estructural y/o funcional.

La enfermedad arterial coronaria es el padecimiento más prevalente, tiene una alta morbilidad y mortalidad; con una cifra de mortalidad global estimada por la Organización Mundial de la Salud de 7.2 millones en 2002 a 11.1 millones para el 2020. Los principales factores de riesgo para cardiopatía isquémica crónica son la diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica, el tabaquismo, la dislipidemia, la obesidad, la carga genética, el género y la edad.

El diagnóstico de la cardiopatía isquémica incluye valoración clínica, pruebas de laboratorio y estudios cardiacos específicos. La resonancia magnética cardiaca ha sido objeto de investigación en los últimos años, y su alto valor para detectar enfermedad coronaria ha sido demostrado en diversos estudios.

Objetivos:

Describir la experiencia en un instituto nacional de salud en el uso de la imagen de resonancia cardiaca con estrés farmacológico con dobutamina y determinar su valor en predecir eventos cardiovasculares y cerebrovasculares adversos mayores ó MACCE (*mayor adverse cardiovascular and cerebrovascular events*).

Determinar si existe un riesgo independiente, en base a los resultados de la IRM de estrés, después de considerar los factores de riesgo clínico de los pacientes.

Material y métodos:

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán”, centro de tercer nivel de atención fue donde se llevó a cabo este estudio observacional, comparativo, retrospectivo; donde se analizaron los datos obtenidos del estudio de resonancia magnética de estrés con dobutamina junto con otros datos clínicos, de laboratorio y paraclínicos en pacientes con sospecha diagnóstica o diagnóstico confirmado de cardiopatía isquémica en su seguimiento como pacientes ambulatorios; durante el periodo comprendido del 1º de enero de 2006 al 31 de mayo de 2011.

Se analizaron 101 expedientes de pacientes en los que se realizó imagen de resonancia magnética de estrés con dobutamina debido a sospecha diagnóstica cardiopatía isquémica o diagnóstico previo de la misma con persistencia de síntomas isquémicos.

Se empleó análisis univariado para comparar las variables de interés entre los pacientes que presentaron eventos y los que no. La diferencia entre grupos para las variables categóricas fue evaluada con la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher. Todas las pruebas fueron realizadas a dos colas, valores de P menores a 0.05 fueron considerados como significativos.

Se utilizó prueba de U de Mann Whitney para evaluar diferencias entre los grupos para las variables continuas. El método de Kaplan-Meier se utilizó para comparar diferencias en distribución en tiempo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores. La diferencia entre las curvas fue evaluada con la prueba log rank (Mantel Cox).

Resultados:

La edad promedio de los pacientes fue de 64.9 años (mediana 67, rango 29-83 años) al momento de la presentación. De estos, 52 pacientes (51.5%) fueron hombres. De los pacientes incluidos, 51.5% tenían el diagnóstico de diabetes mellitus, 78.2% de hipertensión arterial sistémica, 83% de dislipidemia, 39.6% tabaquismo; 26.7% de los pacientes incluidos tenían historia familiar de cardiopatía isquémica y 31.7% de historia personal de cardiopatía isquémica.

El riesgo cardiovascular en base a la escala de Framingham de la población estudiada fue de 13.7% (mediana 13%, rango 2-37%; rangos intercuartiles 8 a 16%).

La media de tiempo de seguimiento global fue 27.92 meses (rango 12-65 meses). No se presentó ninguna muerte no cardiaca en los pacientes en los que se completó el tiempo de seguimiento.

Se observaron catorce eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores. Diez episodios se presentaron en pacientes con un estudio positivo para isquemia miocárdica (71.4%). Cuatro eventos (28.6%) se presentaron con un estudio de resonancia magnética de estrés con dobutamina negativo a isquemia.

Se realizó un análisis de riesgo para presentar eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores en los pacientes incluidos en el estudio. Se encontró una razón de probabilidad de presentar MACCE en los pacientes con alteraciones de la movilidad inducible de 24.6, con alteraciones de la perfusión de 3.9 y alteraciones de la movilidad en reposo de 3.0, todas ellas estadísticamente significativas. La diferencia entre las curvas de Kaplan Meier de tiempo libre de MACCE en los pacientes con estudio positivo y aquellos con estudio negativo a isquemia fue estadísticamente significativa.

Conclusiones:

Nuestro estudio tiene por objetivo describir la experiencia en un instituto nacional de salud en el uso de la imagen de resonancia cardíaca con estrés farmacológico con dobutamina y determinar su valor en predecir eventos cardiovasculares y cerebrovasculares adversos mayores (MACCE).

Los hallazgos principales de este estudio fueron que los pacientes con isquemia detectada por el estudio de imagen en cuestión mostraron un incremento en el riesgo de más de 24 veces de presentar eventos cardiovasculares o cerebrovasculares futuros ($P < 0.05\%$).

Se encontró además diferencia significativa al comparar el tiempo de seguimiento libre de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores en pacientes con una IRM de estrés negativa a isquemia en comparación con los que fueron negativos con una media de seguimiento en los pacientes con estudio negativo.

De acuerdo con los resultados obtenidos el valor del protocolo de IRM realizado en nuestro instituto es confiable y equiparable con otras series reportadas aunque aún se requiere de la realización de estudios con una cantidad de muestra y tiempo de seguimiento mayores, uniendo la serie de este instituto con la de otros centros que cuentan con el recurso diagnóstico o continuando a futuro la serie ya iniciada durante el presente estudio.

IV. ANTECEDENTES

DEFINICIÓN

La cardiopatía isquémica constituye un síndrome caracterizado por la disminución del aporte de sangre oxigenada al miocardio debido a afección de una o más arterias coronarias, o de la microcirculación coronaria; desde un punto de vista estructural y/o funcional.¹

Está bien establecido que los pacientes con cardiopatía isquémica en sus diferentes presentaciones clínicas comparten un sustrato fisiopatológico común, el cual está constituido principalmente por la aterosclerosis coronaria, definida como un complejo proceso inflamatorio y progresivo en donde intervienen múltiples mecanismos, entre ellos: disfunción endotelial, peroxidación lipídica, sobreexpresión de moléculas de adhesión celular entre otros; además de distintos grados de complicaciones trombóticas así como embolización distal. La combinación de algunos o todos los factores previamente mencionados dan lugar a infraperfusión miocárdica en la mayoría de los síndromes clínicos que se presentan en los pacientes con cardiopatía isquémica.²

Las presentaciones clínicas de la cardiopatía isquémica incluyen la isquemia asintomática, la angina de pecho estable, la angina inestable, el infarto agudo al miocardio, la insuficiencia cardiaca y la muerte súbita cardiaca.³

EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades cardiovasculares son, en la actualidad, la principal causa de muerte en los países industrializados y se espera que también lo sean en los países en vías de desarrollo en el año 2020. Entre los factores que contribuyen al aumento en la incidencia de esta enfermedad se encuentran el aumento en la prevalencia global de padecimientos como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico, además de un incremento en los factores de riesgo cardiovascular en población joven.^{2,3}

La enfermedad arterial coronaria es el padecimiento más prevalente, tiene una alta morbilidad y mortalidad; con una cifra de mortalidad global estimada por la Organización Mundial de la Salud de 7.2 millones en 2002 a 11.1 millones para 2020.²

En Estados Unidos, se estima que más de 13 millones de personas padecen enfermedad arterial coronaria, de los cuales 6.5 millones padecen angina crónica estable y aproximadamente 7 millones han presentado al menos un cuadro de síndrome coronario agudo. En base a los datos obtenidos del *Framingham Heart Study*^{2, 4}, el riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria después de los 40 años de edad es de 49% en hombres y 32% en mujeres. En el año 2003, la enfermedad arterial coronaria fue la causa del 53% de los decesos causados por enfermedad cardiovascular, así como la principal causa de muerte en hombres y mujeres en dicho país. Esto representa una de cada cinco muertes en los Estados Unidos. Además, el costo económico por este padecimiento fue estimado en \$142.5 billones USD en 2006.⁵

En estudios realizados en Europa se ha encontrado que, en ambos sexos, la prevalencia de la angina aumenta marcadamente con la edad, de un 0.1 a 1% en mujeres de edades comprendidas entre 45 y 54 años, a un 10 a 15% en mujeres de 65-74 años; y de un 2 a 5% en varones de 45-54 años a un 10-20% en varones de 65-74 años.⁶ Con base en estos datos, se calcula que, en la mayoría de los países europeos, entre 20.000 y 40.000 individuos por millón de habitantes sufren cardiopatía isquémica.^{2, 6}

En México, datos procedentes de la Dirección General de Epidemiología dependiente de la Secretaría de Salud así como el Sistema Nacional de Información en Salud hasta el año 2008 señalan a la cardiopatía isquémica como la segunda causa de mortalidad general, así como al dividir las causas de mortalidad en mujeres y en hombres (sólo detrás de la diabetes mellitus en dichos datos estadísticos) además de establecerla como la tercera causa de mortalidad en edad económicamente productiva (de 15 a 64 años).⁷

La cardiopatía isquémica crónica constituye la forma de presentación más frecuente de la enfermedad arterial coronaria, y en algunas instituciones públicas del país constituye la primera causa de atención médica cardiológica en unidades de tercer nivel de atención.

A pesar de los tratamientos modernos, las tasas de muerte, infarto al miocardio y readmisiones de los pacientes que presentan síndromes coronarios agudos siguen siendo altas.

La información sobre el pronóstico relacionado con la cardiopatía isquémica crónica estable se deriva de estudios poblacionales prospectivos a largo plazo, de ensayos clínicos y de registros observacionales, en los que la selección de pacientes produce un sesgo importante a tener en cuenta al evaluar y comparar los datos disponibles.⁸

Los datos derivados del estudio *Framingham Heart Study* mostraron que en hombres y mujeres con una presentación clínica inicial de angina estable, la incidencia de infarto de miocardio no fatal y muerte por enfermedad coronaria a los 2 años era del 14.3 y 5.5% respectivamente en varones y del 6.2 y 3.8% en mujeres.^{4, 8}

Otros datos obtenidos en ensayos clínicos sobre tratamiento en pacientes con enfermedad arterial coronaria y angina crónica estable indican que la tasa anual de mortalidad varía entre el 0.9 y el 1.4% por año; con una incidencia anual de infarto de miocardio no fatal del 0.5% como en el estudio INVEST⁹ y del 2.6% como en el estudio TIBET.¹⁰

No obstante, entre la población con angina estable, el pronóstico individual puede variar considerablemente dependiendo de factores clínicos, funcionales y anatómicos; lo que hace necesario señalar la importancia de una cuidadosa estratificación del riesgo en este grupo de pacientes.^{2, 11}

FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo para cardiopatía isquémica crónica son la diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica, el tabaquismo, la dislipidemia, la obesidad, la carga genética (antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus o cardiopatía isquémica en familiares directos con presentación menor a 55 años en hombres y 60 años en mujeres), el género y la edad (hombres mayores de 40 años, mujeres mayores de 50 años). Recientemente se han considerado otros factores como la elevación de niveles sanguíneos de homocisteína, proteína C reactiva ultrasensible y el fibrinógeno como factores de riesgo independientes para el desarrollo de aterosclerosis coronaria y cardiopatía isquémica; sin embargo la medición rutinaria de estos marcadores aún no está justificada.^{1, 6, 11}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los pacientes con dolor torácico son una proporción muy importante de todas las consultas de seguimiento y hospitalizaciones médicas. La identificación de los que presentan cardiopatía isquémica entre los muchos con sospecha de enfermedad cardiovascular supone un reto diagnóstico, sobre todo en los casos en que no hay síntomas claros o hallazgos electrocardiográficos.

La angina estable es un síndrome clínico caracterizado por dolor a nivel torácico, mandibular, hombros, espalda o brazos que aparece con el ejercicio o estrés emocional y remite con el descanso o con la administración de vasodilatadores. Con menos frecuencia, el malestar puede aparecer a nivel epigástrico. Habitualmente este término se confina a los casos en que el síndrome es atribuido a isquemia miocárdica; no obstante, síntomas similares pueden estar causados por alteraciones en el esófago, pulmones o en la pared torácica. Aunque la causa más común de la isquemia miocárdica es la aterosclerosis coronaria, puede demostrarse isquemia miocárdica inducida por miocardiopatía hipertrófica o dilatada, estenosis aortica u otras enfermedades cardiacas.^{1, 12}

La definición de infarto agudo de miocardio incluye diferentes perspectivas relativas a las características clínicas, electrocardiográficas (ECG), bioquímicas y patológicas. Los pacientes que presentan síntomas isquémicos y una elevación persistente del segmento ST en el electrocardiograma se catalogan como pacientes con infarto al miocardio con elevación del ST. La gran mayoría de estos pacientes presentan una elevación típica de los biomarcadores de necrosis miocárdica y evolucionan a infarto de miocardio con onda Q.^{13, 14}

Pacientes con dolor torácico agudo pero sin elevación persistente del segmento ST suelen tener una depresión persistente o transitoria del segmento ST o una inversión de las ondas T, ondas T planas, seudonormalización de las ondas T, o ausencia de cambios en el ECG cuando se presentan los síntomas. Según el resultado obtenido a partir de la determinación de las enzimas específicas cardiacas los pacientes se clasifican en IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST) o angina inestable.^{13, 15}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la cardiopatía isquémica incluye valoración clínica, pruebas de laboratorio y estudios cardiacos específicos. Los estudios cardiacos específicos pueden ser invasivos o no invasivos y se puede utilizarlos para confirmar el diagnóstico de isquemia en pacientes en que hay sospecha, para identificar o excluir enfermedades concomitantes o factores precipitantes para la estratificación del riesgo y para evaluar la eficacia del tratamiento. En la práctica, la valoración del diagnóstico y del pronóstico se realiza conjuntamente, además, la mayoría de los estudios utilizados para el diagnóstico proporcionan también información pronóstica.^{12, 16}

EL PAPEL DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA EN ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

La resonancia magnética cardiaca ha sido objeto de investigación en los últimos años, y su alto valor para detectar enfermedad coronaria ha sido demostrado en diversos estudios. En poblaciones limitadas de pacientes, la resonancia magnética con dobutamina ha sido usada de manera exitosa para diagnóstico y pronóstico cardiovascular,¹⁷ así como su valor en la evaluación de riesgo cardiovascular en pacientes que se someterán a cirugía no cardiaca¹⁸. En pacientes con un riesgo clínico intermedio para presentar eventos cardiacos, una IRM cardiaca de estrés con dobutamina positiva a isquemia ha probado ser un factor de riesgo independiente para predecir infarto miocárdico, muerte cardiaca o insuficiencia cardiaca congestiva durante o después de la cirugía.¹⁸

La imagen de resonancia de estrés con dobutamina es una técnica bien establecida para identificar anomalías de la movilidad de la pared miocárdica en pacientes con enfermedad arterial coronaria, con guías para su uso en la práctica clínica.^{19, 20}

Un panel de expertos ha consensuado recientemente las indicaciones actuales de la resonancia magnética y han establecido una recomendación de clase II para el estudio de la cardiopatía isquémica.²⁰

| Indicaciones para el uso de imagen de resonancia magnética cardiaca en enfermedad arterial coronaria. ^{19, 20} | |
|---|-------|
| Indicación | Clase |
| 1. Evaluación de la función y masa ventricular (derecha e izquierda) | I |
| 2. Detección y evaluación de enfermedad arterial coronaria | II |
| <i>Función ventricular en reposo y estrés con dobutamina</i> | II |
| <i>Evaluación de perfusión miocárdica</i> | II |
| <i>Angiorresonancia magnética coronaria</i> | III |
| 3. Evaluación en infarto al miocardio agudo y antiguo | |
| <i>Detección y evaluación</i> | I |
| <i>Viabilidad miocárdica</i> | I |
| <i>Defectos septales</i> | III |
| <i>Trombos intraventriculares</i> | III |
| <i>Regurgitación mitral (agudo)</i> | II |

Existen diferentes protocolos para evaluar la presencia de enfermedad arterial coronaria mediante resonancia magnética. Estos incluyen la visualización de los efectos de isquemia inducida (movilidad ventricular, perfusión miocárdica) así como visualización directa de las arterias coronarias (angiorresonancia magnética coronaria).^{17, 20}

La resonancia magnética de estrés combinada con la infusión de dobutamina se puede utilizar para detectar anomalías en la contractilidad miocárdica causadas por isquemia o alteraciones en la perfusión.^{17, 21}

La dobutamina, una catecolamina sintética con una vida media corta de aproximadamente dos minutos, induce un aumento progresivo en la contractilidad miocárdica y frecuencia cardiaca. En las regiones miocárdicas irrigadas por una arteria coronaria estenótica, el aumento en la demanda de oxígeno no puede ser alcanzada por un adecuado aumento de flujo sanguíneo, por lo que se desarrolla isquemia regional lo que lleva a un movimiento anormal de la pared miocárdica.

El desarrollo de anormalidades regionales de la contractilidad miocárdica inducidos por estrés, constituye el fundamento para el uso de la IRM de estrés con dobutamina. Este estudio actualmente se considera un marcador confiable y con alta sensibilidad para detectar isquemia miocárdica que precede al desarrollo de síntomas anginosos así como al desarrollo de depresión del segmento ST.²¹

La detección temprana de aterosclerosis y disfunción endotelial también es posible (imagen de las paredes arteriales, reactividad de la arteria braquial). Zonas que han sufrido infarto miocárdico puede detectarse con alta sensibilidad y especificidad utilizando la resonancia magnética con imágenes de realce tardío con gadolinio (0.1–0.2 mmol/kg), el cual es administrado de forma intravenosa 10 a 20 minutos antes de iniciar secuencia inversa de recuperación, donde el tiempo de inversión se escoge para nulificar la señal miocárdica. Debido a que el miocardio normal tiene una arquitectura celular compacta y uniforme y el gadolinio es un agente contrastado extracelular, existe una baja señal de forma uniforme en el tejido miocárdico normal.

En áreas de infarto, el compartimiento extracelular se encuentra aumentado en volumen, por lo que el lavado de gadolinio en estas áreas es más lento. Esto conlleva a un aumento en la concentración de gadolinio miocárdico en las secuencias tardías, que se muestran como una señal brillante, lo que ha llevado al aforismo “lo brillante está muerto”.

Debido a que la imagen de resonancia magnética cardíaca tiene una alta resolución, es posible determinar la distribución transmural del infarto *in vivo*; técnica que ha reemplazado otras técnicas para evaluar viabilidad miocárdica en algunos centros especializados.²¹

Al compararse su sensibilidad y especificidad con otros métodos de estudio no invasivos se han demostrado algunas ventajas al utilizar resonancia magnética de estrés farmacológico con dobutamina, una de las comparaciones más estudiadas es con la ecocardiografía de estrés.

Se ha demostrado que la detección de anomalías en la movilidad ventricular mediante imagen de resonancia magnética de estrés con dobutamina presenta una mayor certeza diagnóstica al ser comparada con el ecocardiograma de estrés con el mismo fármaco.

En un estudio publicado por Nagel y colaboradores publicado en 1999, 208 pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria fueron sometidos a ecocardiografía de estrés con dobutamina y posteriormente imagen de resonancia magnética de estrés antes de realizarse cateterismo cardíaco. En 107 pacientes se documentó enfermedad arterial coronaria, con un aumento de la sensibilidad de 74.3% a 86.2% y de la especificidad de 69.8 a 85.7% al utilizar la IRM en comparación con la ecocardiografía de estrés.²²

Por otra parte, en un estudio publicado en 2004 por Wahl, Paetsch y colaboradores, utilizando angiografía coronaria invasiva como estándar de referencia con el propósito de determinar el valor de la IRM cardíaca de estrés con dobutamina para el diagnóstico de isquemia, en pacientes que han presentado revascularización por enfermedad arterial coronaria que tienen anomalías de

la movilidad en reposo, mostró que la IRM presentó valores predictivos positivo y negativo del 94 y 73%, respectivamente, con una sensibilidad para detectar enfermedad arterial coronaria significativa en pacientes en enfermedad de un vaso, dos vasos y trivascular del 87%, 88% Y 100% respectivamente; por lo que se concluyó que la IRM de estrés cardiovascular puede utilizarse como seguimiento en el grupo de pacientes con revascularización previa y alteraciones de la contractilidad en reposo con una comparación favorable en relación con pacientes que no presentan estas características así como con otras modalidades de estudio no invasivas.²³

V. OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

Describir la experiencia en un instituto nacional de salud en el uso de la imagen de resonancia cardiaca con estrés farmacológico con dobutamina y determinar su valor en predecir eventos cardiovasculares y cerebrovasculares adversos mayores (MACCE) en la población de pacientes del mismo.

OBJETIVO SECUNDARIOS

Determinar si existe un riesgo independiente, en base a los resultados de la IRM de estrés, después de considerar los factores de riesgo clínico de los pacientes, así como de los parámetros obtenidos durante la realización del estudio de imagen de resonancia magnética.

Evaluación de variables obtenidas por dicho estudio, pronosticas de eventos MACCE.

VI. JUSTIFICACIÓN

La cardiopatía isquémica es una entidad clínica que, como ya se mencionó previamente, tiene una repercusión considerable a nivel de salud pública con consecuencias tanto a nivel de calidad de vida, complicaciones asociadas a eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores; así como a nivel económico en los sistemas de salud de manera global en la actualidad difíciles de ignorar.

Por otra parte, en la gran mayoría de los casos es una entidad que puede ser tratada de manera efectiva mediante intervenciones farmacológicas o invasivas antes de que se presenten complicaciones potencialmente mortales o incapacitantes.

El Instituto Nacional de Nutrición, es un instituto nacional con una gran población de pacientes que presentan al menos un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular; muchos de ellos además con sospecha ó diagnóstico confirmado de enfermedad arterial coronaria, además se cuenta con los medios diagnósticos no invasivos e invasivos utilizados usualmente en el abordaje en este grupo de pacientes, incluida la resonancia magnética.

En relación al uso de la imagen de resonancia magnética de estrés con dobutamina en este grupo de pacientes, en los últimos años esta se ha sumado como un método diagnóstico confiable en esta patología, evidenciado con un volumen de literatura médica cada vez mayor.

Por lo anterior, se realizará un análisis para describir la experiencia de este instituto en el uso de dicho procedimiento diagnóstico además de analizar si el mismo tienen algún papel en predecir eventos cardiovasculares y cerebrovasculares adversos mayores (MACCE) en la población de pacientes estudiada además de determinar si existe un riesgo independiente, en base a los resultados de la IRM de estrés, después de considerar los factores de riesgo clínico de los pacientes, así como de los parámetros en reposo de la imagen de resonancia magnética.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, comparativo, retrospectivo donde se analizan los datos obtenidos del estudio de resonancia magnética de estrés con dobutamina junto con otros datos clínicos, de laboratorio así como los obtenidos mediante el estudio de imagen de resonancia magnética cardiaca de estrés con dobutamina, en pacientes con sospecha diagnóstica o diagnóstico confirmado de cardiopatía isquémica en su seguimiento como pacientes ambulatorios en consulta externa de este instituto.

SEDE Y PERIODO

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán”, centro de tercer nivel de atención. Periodo comprendido del 1º de enero de 2006 al 31 de mayo de 2011.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes a los que dentro de su seguimiento como paciente ambulatorio se les realizó imagen de resonancia magnética con estrés farmacológico con dobutamina por sospecha o evaluación de cardiopatía isquémica en el periodo comprendido del 1º de enero de 2006 al 31 de mayo de 2010.

Los pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica fueron aquellos con historia de dolor precordial opresivo con o sin irradiaciones características ya descritas (mandibular, epigástrico, brazo derecho o izquierdo, región interescapular, etc.) y/o equivalentes anginosos, entre ellos disnea, fatiga, síncope, etc.

Los pacientes con cardiopatía isquémica documentada fueron aquellos en lo que se encontró documentado en el expediente de este instituto historia de angina crónica estable; infarto agudo al miocardio o angina inestable previa con o sin revascularización percutánea o quirúrgica previa.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes que se encuentran en seguimiento como ambulatorios en el instituto con sospecha diagnóstica o diagnóstico confirmado de cardiopatía isquémica (con o sin revascularización percutánea o quirúrgica previa) y persistencia de síntomas anginosos, independientemente de la presencia o ausencia de comorbilidades o factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Mayores de dieciocho años de edad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes cuyo expediente clínico este incompleto o extraviado.

Pacientes en los cuales no se puede completar el seguimiento y documentar la presencia de un evento cardiovascular o cerebrovascular mayor, aún mediante contacto de manera telefónica en caso de no presentar seguimiento en el instituto por más de 6 meses.

Pacientes con estudios de resonancia magnética de estrés en los que no se alcanzó el 85% de la frecuencia cardíaca máxima.

Pacientes con contraindicaciones para la realización de imagen de resonancia magnética o a la administración de dobutamina y/o atropina.

METODOLOGÍA

Un médico no cegado al desenlace revisará los expedientes de los pacientes que cumplan con estas características. De los expedientes se obtendrán datos clínicos, demográficos así como de laboratorio.

Las variables clínicas fueron definidas de acuerdo a la escala de riesgo Framingham.¹¹ Además el número total de factores de riesgo cardíaco fueron determinados por la presencia de los siguientes: hipertensión arterial, hiperlipoproteinemia, diabetes mellitus, edad (mujeres > 55, hombres > 45), tabaquismo previo o actual, historia de enfermedad coronaria (infarto al miocardio previo o enfermedad coronaria) e historia familiar de cardiopatía isquémica.

Se tomarán en cuenta los estudios realizados dentro de la semana previa a la realización del estudio de resonancia magnética únicamente.

Además se obtendrán los datos necesarios de los reportes oficiales de los estudios de resonancia magnética de los pacientes incluidos en este estudio durante el periodo de tiempo señalado.

Por otra parte, se eligieron todas las causas de muerte y hospitalización de acuerdo a eventos cerebrales y cardiovasculares mayores adversos, ó MACCE por su acrónimo en inglés (*major adverse cardiovascular and cerebrovascular events*): angina inestable, infarto agudo al miocardio no fatal, necesidad de angioplastia percutánea ó quirúrgica urgente; recambio valvular de emergencia, aparición o deterioro funcional en insuficiencia cardiaca congestiva, muerte cardiaca y evento vascular cerebral) como puntos de desenlace clínico.

Muerte súbita cardiaca fue definida como muerte por cualquier causa cardiaca (arritmia letal, infarto al miocardio o falla de bomba) ó muerte súbita cardiaca que ocurrió sin ninguna otra explicación; infarto al miocardio fue definido en base en consensos internacionales y la definición universal del mismo ya citada, al igual que el resto de los eventos definidos en conjunto como MACCE durante la realización de este estudio.

En base a lo anterior, las variables integradas para la realización del presente estudio fueron las siguientes:

VARIABLES DEMOGRAFICAS

1. Edad, expresada en años.
2. Genero, referido como masculino o femenino.
3. Tabaquismo, definido por la OMS como consumo de uno o más cigarrillos diariamente durante el último mes, que se expresara como presente o ausente.
4. Diabetes mellitus tipo 2 en base a los criterios diagnósticos vigentes propuestos por la American Diabetes Association (ADA)²⁴; definida como ausente o presente.
5. Hipertensión arterial sistémica en base a los criterios establecidos en el JNC VII²⁵; caracterizada como ausente o presente.
6. Dislipidemia (hipercolesterolemia e hipoalfalipoproteinemia)²⁶, se expresará como ausente o presente.
7. Insuficiencia renal crónica partiendo desde una depuración de creatinina menor a 60 mL/min en base a la clasificación KDOQI (KDOQI III en adelante); se expresara como ausente o presente.^{27,28}
8. Escala de riesgo Framingham¹¹, calculada en base a los factores clínicos que presentaba el paciente al momento del estudio de resonancia magnética.
9. Historia previa de enfermedad arterial coronaria (infarto agudo al miocardio o revascularización percutánea o quirúrgica previa), categorizada como ausente o presente.
10. Historia familiar de cardiopatía isquémica (infarto agudo al miocardio o necesidad de revascularización percutánea o quirúrgica), categorizada como ausente o presente.
11. Tiempo de seguimiento, expresado en número de días posteriores al estudio de resonancia magnética.

VARIABLES CLÍNICAS

1. Presencia de eventos de arritmias potencialmente fatales durante el seguimiento (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, bloqueo auriculoventriculares de alto grado) posterior al estudio de resonancia magnética definido como ausente o presente.²⁹
2. Fecha del episodio de arritmia potencialmente fatal.
3. Presencia de un evento de síndrome coronario agudo durante el seguimiento posterior al estudio de resonancia magnética definido como ausente o presente.^{13, 30}
4. Fecha del episodio de nuevo síndrome coronario agudo.
5. Presencia de evento de desarrollo de falla cardiaca o deterioro de clase funcional en insuficiencia cardiaca preexistente que requiera hospitalización durante el seguimiento posterior al estudio de resonancia magnética, definido como ausente o presente.
6. Fecha de hospitalización por insuficiencia cardiaca descompensada.
7. Necesidad de revascularización percutánea o quirúrgica urgente durante el seguimiento posterior al estudio de resonancia magnética, definido como ausente o presente.
8. Fecha de revascularización.
9. Desarrollo de evento vascular cerebral³¹ durante el seguimiento posterior al estudio de resonancia magnética definido como ausente o presente.
10. Fecha del evento cerebral vascular.
11. Muerte súbita cardiaca durante el seguimiento posterior al estudio de resonancia magnética definido como ausente o presente.
12. Fecha de la muerte súbita cardiaca.
13. Uso de betabloqueadores, caracterizado como ausente o presente.
14. Uso de fármacos antagonistas de receptores de calcio, caracterizado como presente o ausente.
15. Uso de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, caracterizado como presente o ausente.
16. Uso de ácido acetilsalicílico caracterizado como ausente o presente.
17. Uso de fármacos antagonistas de los receptores de aldosterona, caracterizado como ausente o presente.
18. Uso del fármaco antiagregante clopidogrel, caracterizado como ausente o presente.
19. Uso de fármacos de la familia de las estatinas, caracterizado como ausente o presente.

VARIABLES DE LABORATORIO

1. Niveles de colesterol sérico total expresados de forma numérica en mg/dL.
2. Niveles de colesterol LDL sérico expresados de forma numérica en mg/dL.
3. Niveles de colesterol HDL sérico expresados de forma numérica en mg/dL.
4. Niveles de triglicéridos séricos expresados de forma numérica en mg/dL.
5. Nivel de creatinina sérica expresado de forma numérica en mg/dL.

VARIABLES ASOCIADAS AL ESTUDIO DE IRM DE ESTRÉS

1. Fecha del estudio de resonancia magnética con estrés.
2. Resultado del estudio, expresado como positivo para isquemia miocárdica o negativo a la misma.
3. Alteraciones de la contracción ventricular inducibles con estrés farmacológico se expresará como presente o ausente.
4. Alteraciones de la perfusión miocárdica después de una fase tardía con gadolinio de más de 25% de la pared se expresará como presente o ausente.
5. Alteraciones de la contracción ventricular en reposo sin estrés farmacológico se expresará como ausente o presente.
6. Dosis de dobutamina expresada de forma numérica en microgramos/Kg/hora.
7. Dosis de atropina expresada de forma numérica en miligramos.
8. Frecuencia cardiaca al inicio del estudio, expresada de forma numérica en latidos por minuto.
9. Frecuencia cardiaca pico alcanzada con la máxima dosis de dobutamina, expresada de forma numérica en latidos por minuto.
10. Fracción de eyección del ventrículo izquierda expresada de forma numérica en porcentaje.
11. Índice cardiaco medido durante el estudio de resonancia magnética expresado de forma numérica.
12. Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo medido durante el estudio de resonancia magnética expresado de forma numérica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva: media y desviación estándar para variables con comportamiento paramétrico; mediana y rango intercuartilar para variables con comportamiento no paramétrico; proporciones para variables categóricas.

Estadística inferencial: análisis univariado, se compararán las variables de interés entre los paciente que presentaron eventos y los que no. La diferencia entre grupos para las variables categóricas será evaluada con la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher. Todas las pruebas fueron realizadas a dos colas, valores de P menores a 0.05 fueron considerados como significativos.

Se utilizará prueba de U de Mann Whitney para evaluar si existen diferencias significativas entre los grupos evaluados, para las variables continuas. Las variables clínicas consideradas para el análisis de riesgo para presentar eventos cardiovasculares y cerebrovasculares fueron definidas de acuerdo a la evaluación del riesgo cardiovascular de Framingham.

El método de Kaplan-Meier se utilizará para comparar diferencias en distribución en tiempo de evento cardiovasculares y cerebrovasculares mayores. La diferencia entre las curvas será evaluada con la prueba log rank (Mantel Cox).

Finalmente de encontrarse variables con significancia estadística en el análisis de riesgo se generarán modelos multivariados: riesgos proporcionales de Cox para la variable dependiente sobrevida libre de eventos.

VIII. RESULTADOS

Se revisaron 123 expedientes, que representan la población del instituto en la que se ha realizado resonancia magnética de estrés con dobutamina por sospecha o evaluación de cardiopatía isquémica en el periodo comprendido del 1º de enero de 2006 al 31 de mayo de 2010. Se descartaron 22 expedientes, de los cuales 11 pacientes presentaron durante el estudio de resonancia magnética de estrés una frecuencia cardiaca sub óptima (<85% de la frecuencia cardiaca máxima); 11 expedientes estaban incompletos o los pacientes no completaron el seguimiento incluso al tratar de contactarlos de manera telefónica.

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA COHORTE

En el análisis están incluidos 101 casos de pacientes en los que se tenía sospecha de cardiopatía isquémica o diagnóstico previo de la misma. La edad promedio de los pacientes fue de 64.9 años (mediana 67, rango 29-83 años) al momento de la presentación. De estos, 52 pacientes (51.5%) fueron hombres y 49 pacientes (48.5%) mujeres.

De los pacientes incluidos, 52(51.5%) tenían el diagnóstico de diabetes mellitus, 78.2% de hipertensión arterial sistémica, 83% de dislipidemia, 39.6% tabaquismo, 13.9% insuficiencia renal crónica; 26.7% de los pacientes incluidos tenían historia familiar de cardiopatía isquémica y 31.7% de historia personal de cardiopatía isquémica.

El riesgo cardiovascular en base a la escala de Framingham de la población estudiada fue de 13.7% (mediana 13%, rango 2-37%; rangos intercuartiles 8 a 16%).

De los 101 casos incluidos al momento de realizarse la imagen de resonancia magnética de estrés 48 pacientes (47.5%) tomaban betabloqueadores, 54 pacientes (53.5%) tomaban IECA, 24 pacientes (23.8%) tomaban sartanos, 74 (73.3%) pacientes ácido acetilsalicílico, 15 pacientes (14.9%) tomaban clopidogrel.

En relación a los estudios de resonancia magnética de estrés, se reportaron 18 estudios positivos para isquemia miocárdica (17.8%) y 83 negativos (82.2%).

La media de tiempo de seguimiento global fue 27.92 meses (rango 12-65 meses). No se presentó ninguna muerte no cardiaca en los pacientes en los que se completó el tiempo de seguimiento.

Se observaron catorce eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores. Diez episodios se presentaron en pacientes con un estudio positivo para isquemia miocárdica (71.4%): Siete eventos de revascularización percutánea urgentes, un episodio de síndrome coronario agudo, un evento vascular cerebral y un evento de deterioro funcional en insuficiencia cardíaca que requirió hospitalización. Cuatro eventos (28.6%) se presentaron con un estudio de resonancia magnética de estrés con dobutamina negativo a isquemia: Dos muertes documentadas en el expediente como muerte súbita cardíaca y dos eventos de síndrome coronario agudo.

Se compararon las características clínicas basales entre los pacientes que presentaron eventos mayores (MACCE) y los que no los presentaron. Únicamente se encontró una diferencia estadísticamente significativa en relación a la edad de presentación de los grupos dentro de los parámetros clínicos; en el caso del resto de las variables los valores de P obtenidos fueron mayores a 0.05 (tabla 1).

También se compararon los hallazgos hemodinámicos durante la realización del estudio de imagen de resonancia magnética de estrés con dobutamina. Se encontró una significancia estadísticamente significativa en la fracción de eyección de ventrículo izquierdo, alteraciones de la contractilidad ventricular inducible y alteraciones en la perfusión en la fase con gadolinio (tabla 2). Cabe mencionar que en este estudio se incluyeron únicamente pacientes en los que se alcanzó la frecuencia cardíaca meta durante el procedimiento.

FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE MACCE

Se realizó un análisis de riesgo para presentar eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores en los pacientes incluidos en el estudio, durante el seguimiento posterior a la realización del estudio de resonancia magnética con dobutamina. En relación a los parámetros obtenidos durante el estudio de IRM, se encontró una razón de probabilidad de presentar MACCE en los pacientes con alteraciones de la movilidad inducible de 24.6, con alteraciones de la perfusión de 3.9 y alteraciones de la movilidad en reposo de 3.0, todas ellas estadísticamente significativas. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas para otras variables (tabla 3).

Se realizó curva de Kaplan Meier para estimar la distribución del tiempo de supervivencia libre de desarrollar eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores. Las diferencias entre las curvas de los pacientes con estudio positivo y aquellos con estudio negativo a isquemia fue estadísticamente significativa (tabla 4).

IX. DISCUSIÓN

Al solicitar un estudio de estrés cardiaco, las características que éste debe tener en un mundo ideal son: sensibilidad alta (para detectar al mayor número de pacientes con problema isquémico); especificidad alta (para que los estudios positivos lo sean solamente por problema isquémico identificado); costo accesible (el cual es una desventaja para la imagen por resonancia magnética que tiene un alto costo); pocas limitaciones de uso por las características clínicas de los paciente (la imagen por resonancia magnética depende de tener al paciente rítmico, con una circunferencia corporal que sea suficiente para entrar en el tubo del resonador, que tenga un peso de menos de 120 kg, etc). El uso de este método está limitado a que los diversos centros tengan acceso a la cara tecnología que supone el poder tener un resonador con adecuada resolución espacial y el software que puede procesar la toma de las imágenes corporales. Aunque la frecuencia de toxicidad renal es menor al compararle con estudios de contraste yodados (en el caso de los estudios tomográficos), se busca realizarlo de preferencia en pacientes con tasa de filtración glomerular de más de 30 ml/min.

Una vez que se logran las características previas, podemos usar el recurso para detectar y estratificar el riesgo de problema isquémico cardiaco.

El presente estudio tiene como finalidad evaluar la experiencia en un instituto de tercer nivel de atención en el uso de la resonancia magnética de estrés con dobutamina en un grupo de la población de paciente del mismo con sospecha diagnóstica de cardiopatía isquémica o cardiopatía isquémica documentada, principalmente hallazgos como las alteraciones de la movilidad inducible, alteraciones de la movilidad en reposo y alteraciones de la perfusión así como algunas otras variables hemodinámicas obtenidas mediante dicha modalidad de estudio así como evaluar el valor pronóstico de los mismos para predecir eventos cardiovasculares y cerebrovasculares futuros.

Como se ha mencionado previamente, la cardiopatía isquémica tiene una alta morbimortalidad además de impactar de forma negativa en los sistemas de salud; en este caso, siendo un hospital de tercer nivel de atención, se enfocó el estudio en pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de cardiopatía isquémica que además presentan uno o varios de los múltiples factores documentado ampliamente como de riesgo para presentar enfermedad cardiovascular.

Como resultado, la mayoría de estos pacientes presentan hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia, si añadimos el resto de los factores de riesgo en base a la escala de riesgo Framingham, encontramos que el 43.6% de los pacientes incluidos en este estudio cuentan con más de 4 factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Los hallazgos en este estudio en comparación con otros estudios publicados, entre ellos el de Jahnke y col.³², que fue el primer estudio en demostrar que la IRM de estrés con dobutamina puede ser utilizada para identificar a paciente en riesgo de eventos cardiovasculares (específicamente infarto agudo al miocardio y muerte cardiaca) futuros; muestran asociaciones de riesgo similares al mencionado. Cabe señalar que los resultados aquí presentados incluyen la curva inicial de aprendizaje, en donde se logró la experiencia inicial e identificando los problemas técnicos necesarios a librar para poder utilizar el procedimiento de manera protocolizada, expandiendo su uso a un mayor número de pacientes.

Cuando lo que buscamos es saber la sensibilidad y la especificidad de un estudio, se deben de comparar los resultados con el estándar de oro; sin embargo éticamente no se justifica el realizarle una coronariografía a un paciente cuyo resultado es negativo y se podría discutir si todos los pacientes con resultado positivo a isquemia deben de ir a coronariografía, ya que se puede ver la extensión de la afectación isquémica y medir, buscando identificar a los pacientes de mayor riesgo de presentar un MACCE. Nosotros usamos como referencia en el análisis la presencia de MACCE en lugar de la coronariografía, en el entendido de que algunos estudios negativos podrían tener enfermedad coronaria y que no haya sido identificada, finalmente la resonancia magnética con dobutamina no tiene una sensibilidad del 100% en los estudios publicados con anterioridad como ya se ha mencionado previamente.^{17, 21, 32}

Si tomamos al MACCE como la referencia principal en el análisis, se calcula que la sensibilidad del estudio de estrés con dobutamina en nuestro instituto es del 71.4%, con una especificidad del 90.8%, con un Valor Predictivo Positivo del 55.5% y un Valor Predictivo Negativo del 95.1%.

Estos hallazgos son también congruentes con lo reportado en la literatura anteriormente. En un estudio publicado por Hundley en 1999, 153 pacientes referidos para diagnóstico de isquemia miocárdica mediante IRM de estrés debido a una mala ventana acústica para realización de ecocardiograma mostró una sensibilidad del 83% y una especificidad del 83% para la detección de

enfermedad arterial coronaria, a pesar de que no a todos los pacientes en dicho estudio se les realizó angiografía coronaria.³³

Por otra parte, tomar a MACCE y no la coronariografía como referencia del análisis se ha hecho previamente, el mismo Hundley publicó un estudio en 2002, que una FEVI menor al 40% en el estudio basal o un estudio de estrés con dobutamina positivo fueron documentado como factores de riesgo independientes para tener un evento de Infarto al miocardio futuro y de incremento de mortalidad cardiaca, in realizar angiografía como estándar de oro en dicho estudio.³⁴

Posteriormente Kujpers publica otra serie de pacientes sometidos al procedimiento en donde toma solamente a los estudios con resultado negativo y los sigue durante dos años, reporta un valor predictivo positivo y negativo del 95 y 93% respectivamente para la presencia de MACE. La tasa libre de evento cardiovascular en el seguimiento fue del 96.2% con estudio negativo.³⁵

Se hizo al análisis multifactorial de las características clínicas de los pacientes, donde no se documentó un predictor en base a parámetros clínicos con significancia estadística para presentar MACCE. De forma interesante, la presencia de más de cuatro factores de riesgo en nuestro estudio no incremento de forma importante la posibilidad de presentar MACCE en comparación a otros reportes en la literatura, principalmente el del estudio de Jahnke ya mencionado.³²

Al analizar las características clínicas por separado, de los pacientes que tuvieron estudio positivo a estudio negativo, vemos que no existe sesgo relacionado, ya que no hubo significancia estadística entre los dos grupos y aunque es lógico pensar que en los estudios de estrés positivos a isquemia se espera encontrar mayor morbimortalidad, ésta no fue debida a mayor frecuencia de patologías que incrementan el riesgo cardiovascular.

Las maniobras terapéuticas entre los dos grupos tampoco pueden considerarse como factor que definió el resultado del análisis, ya que al comparar los dos grupos de pacientes (resultado positivo vs resultado negativo) no se encontró diferencia en el manejo de sus múltiples patologías ni de medicamentos de intervención cardiovascular.

Nuestros datos mostraron que lo pacientes con isquemia detectada por el estudio de imagen en cuestión mostraron un incremento en la razón de probabilidad de más de 24 veces de presentar eventos cardiovasculares o cerebrovasculares futuros con un valor de $P < 0.05$, sin embargo, debe considerarse que en este estudio también se cuenta con un intervalo de confianza de 95% amplio

para dicha variable, probablemente debido a la pequeña cantidad de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares presenciados durante el tiempo de seguimiento, así como a el número elevado de MACCE en relación a la cantidad de estudios positivos (18 estudios positivos, 10 MACCE).

Estos hallazgos son compatibles e incluso sobrepasan lo reportado en los estudios mencionados, en los que se encontró un aumento del riesgo de 3.3 a 4.4 veces, en dichos estudios además se consideró únicamente la presencia de alteraciones de la fracción de eyección calculada durante el protocolo de IRM, alteraciones de contractilidad inducibles así como la alteraciones de la contractilidad en reposo como variables que elevaban la posibilidad de eventos cardiacos incluso sobre el análisis de los factores clínicos de riesgo.^{32, 34}

Por otro lado, una meta importante de cualquier modalidad diagnóstica de estrés en los pacientes con cardiopatía isquémica es no solo identificar a los pacientes con riesgo incrementado sino también separar a aquellos pacientes con una baja probabilidad de eventos mayores.

La curva de Kaplan Meier realizada en este estudio comparando el tiempo de seguimiento libre de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores en paciente con una IRM de estrés negativa a isquemia en comparación con los que fueron negativos mediante dicho método fue estadísticamente significativa con una media de seguimiento en los pacientes con estudio negativo de 61.8 meses (IC 95% 58.8-64.9), contratando con 19.7 meses (IC 95% 11.5-27.95) en los pacientes con resonancia positiva a isquemia

El resultado final es congruente al observar la curvas (Tabla 4), que tienden a separarse prácticamente desde el inicio del seguimiento y la tendencia en el tiempo se mantiene, incluso de hace más evidente (tiene congruencia al analizar una enfermedad crónica que implica mayor riesgo de MACCE al avanzar en el tiempo). A pesar de no haber confirmado con el estándar de oro la presencia de enfermedad coronaria oclusiva de forma significativa, el simple hecho de tener un estudio positivo tiene implicaciones de impacto en evolución y/o morbimortalidad cardio y cerebrovascular.

Finalmente, de los catorce eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores observados, encontramos dos muertes asociadas a enfermedad cardiovascular así como dos episodios de infarto agudo al miocardio sin elevación del ST en pacientes con un estudio previo de resonancia magnética de estrés con dobutamina negativo a isquemia miocárdica. Esto puede explicarse si se considera que estos casos corresponden a falsos negativos asociados al estudio en cuestión,

recordando la sensibilidad y especificidad del mismo, que en la series más grandes reportadas oscilan entre el 87 y 90%.^{23, 32, 36}

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la población estudio se deriva de una población referida a un centro de tercer nivel de atención, por lo que los hallazgos de este tipo de estudios solo son aplicables en un escenario similar.

Por otra parte, actualmente en la práctica clínica dentro de nuestro instituto, la imagen de resonancia magnética cardiaca de estrés está firmemente establecida como una herramienta diagnóstica en este grupo de pacientes, sin embargo, cuando dicho estudio comenzó a realizarse a finales del 2005 no se encontraba reconocido por parte de mucho del equipo médico de la institución como una herramienta más en el abordaje y detección de isquemia miocárdica.

Este estudio además presenta probablemente un sesgo en la selección de los pacientes, en relación a aquellos que se sometieron a revascularización. Este problema ha existido en otros estudios diseñados para evaluar a la imagen de resonancia magnética de estrés como predictor de evento mayores cardiacos³², y se ha reconocido incluso en guías respecto al uso de la misma en este grupo de pacientes.³⁶

Debido a que el número de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores en nuestro estudio fue muy limitado así como el número de estudios reportados como positivos, interviniendo directamente en el resultado del análisis estadístico realizado, se requiere en análisis futuros prolongar el tiempo de seguimiento de los pacientes así como el número de los mismos, incluso añadir a la experiencia de nuestro instituto la de otros centros con la capacidad de realizar el estudio en cuestión ó verificar los hallazgos en una muestra estadísticamente significativa en un estudio de mayor escala multicéntrico conformado por una población más heterogénea.

No se presentó ninguna complicación (arritmias, desarrollo de insuficiencia renal, mortalidad, necesidad de hospitalización) clínica relacionada a la realización de la resonancia magnética de estrés. En nuestro entender, posterior a una detallada búsqueda de la literatura, esta es la serie latinoamericana más grande publicada de experiencia en un solo centro del recurso de resonancia magnética con dobutamina, que si bien no tiene una Indicación Clase I para detección de cardiopatía isquémica, esto se debe principalmente a las pocas publicaciones de este método en la modalidad de estrés. Esperamos que nuestro estudio contribuya a la acumulación de experiencia clínica para que esto se modifique en un futuro.

X. CONCLUSIONES

Nuestro estudio tiene por objetivo describir la experiencia en un instituto nacional de salud en el uso de la imagen de resonancia cardiaca con estrés farmacológico con dobutamina y determinar su valor en predecir eventos cardiovasculares y cerebrovasculares adversos mayores (MACCE) en la población de pacientes del mismo así como documentar otros factores clínicos que se asocian a los parámetros del estudio de resonancia en la aparición de los mismos.

Se evaluaron los casos de 101 pacientes con sospecha o diagnóstico previo de cardiopatía isquémica que se sometieron a un estudio de resonancia magnética de estrés con dobutamina durante el periodo comprendido de 2005 a 2011.

De los pacientes incluidos, el 43.6% tenían cuatro o más factores de riesgo cardiovascular definido en base a la escala de Framingham; 51.5% tenían el diagnóstico de diabetes mellitus, 78.2% de hipertensión arterial sistémica, 83% de dislipidemia, 39.6% tabaquismo; 26.7% de los pacientes incluidos tenían historia familiar de cardiopatía isquémica y 31.7% de historia personal de cardiopatía isquémica como los factores más importantes. La media de seguimiento fue de 27.92 meses. Se observaron 14 eventos MACCE, 10 de ellos (71.4%) en pacientes con IRM de estrés positiva a isquemia miocárdica. Además se documentó una mortalidad cardiovascular del 1.98% (dos eventos de muerte súbita cardiaca) ambos en el grupo de paciente con estudio de resonancia magnética negativos.

Los hallazgos principales de este estudio fueron que los pacientes con isquemia detectada por el estudio de imagen en cuestión mostraron un incremento en el riesgo de más de 24 veces de presentar eventos cardiovasculares o cerebrovasculares futuros ($P < 0.05$) y la presencia de alteraciones de la movilidad inducible y de la perfusión aumentaron el riesgo, con una razón de probabilidad de 3.9 y 3.0 respectivamente, con significancia estadística.

En relación a las variables clínicas, se encontró un aumento de riesgo de presentar MACCE en presencia de diabetes mellitus, historia de enfermedad arterial coronaria previa tanto personal como familiar, aunque estos datos no alcanzaron significancia estadística.

Se encontró además diferencia significativa al comparar el tiempo de seguimiento libre de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores en pacientes con una IRM de estrés negativa a isquemia en comparación con los que fueron negativos con una media de seguimiento en los pacientes con estudio negativo de 61.8 meses (IC 95% 58.8-64.9), contra 19.7 meses (IC 95% 11.5-27.95) en los pacientes con resonancia positiva a isquemia.

De acuerdo con los resultados obtenidos y tomando en cuenta las limitantes que presenta nuestro estudio, que como ya se mencionaron, se deben a que el número de muestra total así como los eventos MACCE observados fueron limitados, parece ser que el valor del protocolo de IRM realizado en nuestro instituto es confiable y equiparable con otras series reportadas aunque aún se requiere de la realización de estudios con una cantidad de muestra y tiempo de seguimiento mayores, uniendo la serie de este instituto con la de otros centros que cuentan con el recurso diagnóstico o continuando a futuro la serie ya iniciada durante el presente estudio.

La resonancia magnética de estrés con dobutamina tiene un alto valor predictivo negativo y alta especificidad para presentar un MACCE en los siguientes meses a años de realizado el estudio. El bajo valor predictivo positivo y baja sensibilidad podría estar relacionada al tamaño pequeño de la muestra y al bajo número de pacientes con MACCE en el seguimiento. Si bien lo ideal es que todos los pacientes tengan realizada coronariografía, esto no es posible por implicaciones éticas. Es un método seguro, con limitaciones dependientes de las características clínicas del paciente, como todos los estudios. Es un recurso más en la detección y caracterización de la cardiopatía isquémica en el humano.

XI. ANEXOS

TABLA 1. Características de los pacientes con y sin eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores

| Parámetros | Pacientes sin eventos (n= 87) | Pacientes con eventos (n=14) | P |
|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------|
| Parámetros clínicos | | | |
| Genero, hombre. | 43 (49.4%) | 9 (64.3%) | 0.13 |
| Edad* (años) | 65.9±10.7 ¥ | 58.5 ± 12.5 ¥ | 0.03 |
| Rango | 29-83 | 47-72 | |
| Hipertensión | 68 (78.2%) | 11 (78.6%) | 0.97 |
| Diabetes mellitus | 44 (50.6%) | 8 (57.1%) | 0.64 |
| Dislipidemia | 73 (83.9%) | 11 (78.6%) | 0.62 |
| Tabaquismo | 35 (40.2%) | 5(35.7%) | 0.74 |
| Insuficiencia renal crónica | 12 (13.8%) | 2 (14.3%) | 0.96 |
| Historia personal de EAC | 28 (33.3%) | 4 (28.6%) | 0.78 |
| Historia familiar de EAC | 21 (24.1%) | 6 (42.9%) | 0.14 |
| Riesgo Framingham € | 14.08±7.1 ¥ | 11.5 ± 7.9 ¥ | 0.07 |
| Colesterol total* (mg/dL) | 183.4±47.2 ¥ | 169.3±40. 2 ¥ | 0.27 |
| Colesterol LDL*(mg/dL) | 114.71±38.6 ¥ | 102.4±35.0 ¥ | 0.31 |
| Colesterol HDL*(mg/dL) | 38.51±14 ¥ | 38.7±10.8 ¥ | 0.82 |
| Triglicéridos* (mg/dL) | 181.3±116 ¥ | 170.0±88.3 ¥ | 0.76 |
| Creatinina sérica* (mg/dL) | 1.2±0.6 ¥ | 0.89±0.31 ¥ | 0.57 |
| >4 factores de riesgo | 37(42.5%) | 7 (50%) | |
| Medicamentos | | | |
| Beta bloqueadores | 40(46.0) | 8 (57.1) | 0.43 |
| Bloqueadores de canales de calcio | 17 (19.5) | 2 (14.3) | 0.64 |
| IECA | | | |
| Sartanos | 47 (54.0) | 7 (50) | 0.77 |
| Estatinas | 20 (23.1) | 4 (28.6) | 0.64 |
| Ácido acetilsalicílico | 69 (79.3) | 10 (71.4) | 0.50 |
| Clopidogrel | 63 (71.5) | 11(78.6) | 0.62 |
| | 12 (13.8) | 3 (21.4) | 0.45 |

¥ Los datos expresan en \pm DS cuando es apropiado

* Variable continua de distribución no paramétrica

€ El riesgo Framingham fue calculado en pacientes que tenían todos los exámenes relevantes dentro de los siete 7 días previos al estudio de resonancia magnética con estrés

TABLA 2. Parámetros hemodinámicos durante la prueba de estrés con dobutamina en pacientes con y sin eventos cardiovasculares y cerebro vasculares mayores

| Parámetros | Pacientes sin eventos (n=87) | Pacientes con eventos (n=14) | P |
|--|------------------------------|------------------------------|-------|
| Estrés con dobutamina | | | |
| Dosis de dobutamina* (µg/kg/min) | 34.4 ±9.5‡ | 29.2 ±13.8‡ | 0.20 |
| Dosis de atropina* (mg) | 0.51 ±0.46‡ | 0.51 ±0.60‡ | 0.94 |
| Frecuencia cardiaca basal* (lpm) | 67.18±11.6‡ | 72.2±14.6‡ | 0.13 |
| Frecuencia cardiaca pico* (lpm) | 151.4±15‡ | 139.5±10.6‡ | 0.12 |
| Fracción de eyección VI* (%) | 60.5±12.0‡ | 51.5±14.8‡ | 0.02 |
| Índice cardiaco* (L/min/m ²) | 2.67 ±1.59‡ | 2.40±0.67‡ | 0.84 |
| Volumen telesistólico del VI* (mL) | 46.4 ±35.16‡ | 58.8 ±32.0‡ | 0.07 |
| Alteraciones de la movilidad inducibles | 8 (9.2%) | 10 (71.4%) | <0.05 |
| Alteraciones en la perfusión | 14 (16.1%) | 6 (42.9%) | 0.02 |
| Alteraciones de la movilidad en reposo | 17 (19.5%) | 6 (42.9%) | 0.05 |

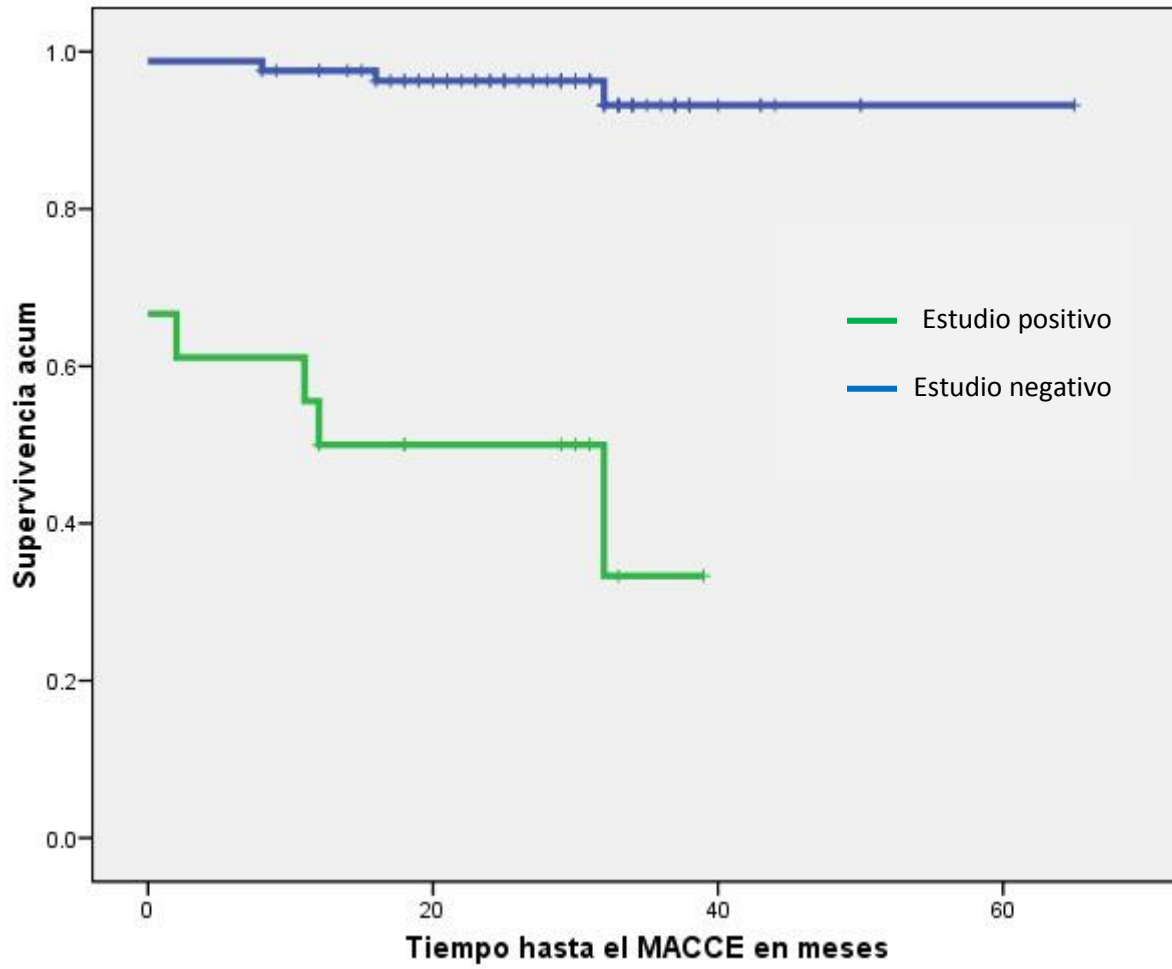
‡ Los datos expresan en ± DS cuando es apropiado

* Variable continua de distribución no paramétrica

TABLA 3. Predictores de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores en pacientes que se sometieron a estudio de imagen de resonancia magnética de estrés con dobutamina

| Parámetros | OR | Intervalo de confianza 95% |
|---------------------------------------|------|----------------------------|
| Parámetros clínicos | | |
| Genero, hombre* | 1.06 | 0.20-1.75 |
| Hipertensión‡ | 1.0 | 0.25-4.04 |
| Diabetes mellitus‡ | 5.1 | 0.57- 45.3 |
| Dislipidemia‡ | 1.3 | 0.17-9.25 |
| Tabaquismo‡ | 1.3 | 0.25- 4.04 |
| Insuficiencia renal crónica‡ | 1.4 | 0.20-5.2 |
| Historia personal de EAC‡ | 1.0 | 0.24-2.90 |
| Historia familiar de EAC‡ | 2.9 | 0.73-7.57 |
| >4 Factores de riesgo‡ | 1.4 | 0.43-4.18 |
| Parámetros hemodinámicos | | |
| Alteraciones de movilidad inducibles‡ | 24.6 | 6.28-97.02 |
| Alteraciones de la perfusión‡ | 3.9 | 1.17-13.02 |
| Alteraciones de movilidad en reposo‡ | 3.0 | 0.94-10.80 |
| Medicamentos | | |
| Beta bloqueadores‡ | 1.56 | 0.50-4.89 |
| Bloqueadores de canales de calcio‡ | 0.68 | 0.14-3.35 |
| IECA‡ | 0.8 | 0.27-2.63 |
| Sartanos‡ | 1.3 | 0.37-4.70 |
| Estatinas‡ | 0.7 | 0.18- 2.3 |
| Ácido acetilsalicílico‡ | 1.3 | 0.35-5.44 |
| Clopidogrel‡ | 1.7 | 0.41-7.01 |
| * variable continua, por década | | |
| ‡ variable binaria | | |

TABLA 4. Curva de Kaplan Meier basada en los resultados del estudio de imagen de resonancia magnética con estrés con dobutamina.



| | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|-----------------------|--------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 39.268 | 1 | .000 |

| Grupos de variables | HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS | |
|---------------------|------------------------------------|--|
| Identificación | Nombre | |
| | Registro | |
| Demográficas | Edad | |
| | Genero | |
| | Tabaquismo | |
| | Diabetes mellitus | |
| | Hipertensión arterial | |
| | Dislipidemia | |
| | Insuficiencia renal crónica | |
| | Riesgo Framingham | |
| | Historia personal CAD | |
| | Historia familiar CAD | |
| | Seguimiento | |
| Clínicas | Arritmia | |
| | Fecha arritmia | |
| | SICA | |
| | Fecha SICA | |
| | Deterioro ICCV | |
| | Fecha ICCV | |
| | Revascularización | |
| | Fecha revascularización | |
| | EVC | |
| | Fecha EVC | |
| | Muerte súbita | |
| | Fecha muerte súbita | |
| | Uso betabloqueadores | |
| | Uso bloqueadores canales de calcio | |
| | Uso IECA | |
| | Uso AA | |
| | Uso ARA | |
| | Uso clopidogrel | |
| Uso estatina | | |
| Laboratorio | Colesterol total | |
| | Colesterol LDL | |
| | Colesterol HDL | |
| | Triglicéridos | |
| | Creatinina | |
| | Dep. creatinina (Cockcroft) | |
| | Fecha IRM | |
| | Resultado estudio | |

| | | |
|------|---------------------------------------|--|
| IRM | Alteraciones contractilidad inducible | |
| | Alteraciones contractilidad en reposo | |
| | Alteraciones perfusión | |
| | Dosis dobutamina | |
| | Dosis atropina | |
| | Frecuencia cardiaca pico | |
| | Fracción eyección VI | |
| | Índice cardiaco | |
| VTVI | | |

XII.BIBLIOGRAFÍA

1. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation*. 1999; 99: 2829-48.
2. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P. [Guidelines on the management of stable angina pectoris. Executive summary]. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59: 919-70.
3. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1997; 18: 394-413.
4. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol*. 1972; 29: 154-63.
5. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006; 113: e85-151.
6. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003; 10: S1-S10.
7. Datos obtenidos de <http://www.sinais.salud.gob.mx/mortalidad/index.html>
8. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation*. 1993; 88: 2548-55.

9. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290: 2805-16.
10. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J*. 1996; 17: 104-12.
11. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97: 1837-47.
12. Abrams J. Clinical practice. Chronic stable angina. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2524-33.
13. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 116: 2634-53.
14. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004; 110: 588-636.
15. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: e1-e157.

16. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina I: approach to the patient, diagnosis, pathophysiology, risk stratification, and gender disparities. *Vasc Health Risk Manag.* 6: 635-56.
17. Paetsch I, Jahnke C, Fleck E, Nagel E. Current clinical applications of stress wall motion analysis with cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2005; 6: 317-26.
18. Rerkpattanapit P, Morgan TM, Neagle CM, Link KM. Assessment of preoperative cardiac risk with magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol.* 2002; 90: 416-9.
19. Nagel E, Lorenz C, Baer F, Hundley WG. Stress cardiovascular magnetic resonance: consensus panel report. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2001; 3: 267-81.
20. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J.* 2004; 25: 1940-65.
21. Paetsch I, Jahnke C, Wahl A, Gebker R. Comparison of dobutamine stress magnetic resonance, adenosine stress magnetic resonance, and adenosine stress magnetic resonance perfusion. *Circulation.* 2004; 110: 835-42.
22. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation.* 1999; 99: 763-70.
23. Wahl A, Paetsch I, Roethemeyer S, Klein C. High-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular MR imaging after coronary revascularization in patients with wall motion abnormalities at rest. *Radiology.* 2004; 233: 210-6.
24. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care.* 34 Suppl 1: S11-61.

25. Cuddy ML. Treatment of hypertension: guidelines from JNC 7 (the seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure 1). *J Pract Nurs*. 2005; 55: 17-21; quiz 22-3.

26. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-421.

27. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003; 108: 2154-69.

28. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39: S1-266.

29. Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 122: S729-67.

30. O'Connor RE, Brady W, Brooks SC, Diercks D. Part 10: acute coronary syndromes: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 122: S787-817.

31. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation*. 2007; 115: e478-534.

32. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*. 2007; 115: 1769-76.
33. Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, Herrington DM. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. *Circulation*. 1999; 100: 1697-702.
34. Hundley WG, Morgan TM, Neagle CM, Hamilton CA. Magnetic resonance imaging determination of cardiac prognosis. *Circulation*. 2002; 106: 2328-33.
35. Kuijpers D, van Dijkman PR, Janssen CH, Vliegenthart R. Dobutamine stress MRI. Part II. Risk stratification with dobutamine cardiovascular magnetic resonance in patients suspected of myocardial ischemia. *Eur Radiol*. 2004; 14: 2046-52.
36. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1475-97.